

特集：新しい時代の医療を拓くー診断と治療法の最前線ー

先天性疾患とゲノム医療

ー第259回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムよりー

郷 司 彩

徳島大学大学院小児科学分野

(令和元年11月6日受付)(令和元年12月4日受理)

はじめに

生まれてきた新生児が100人いると、そのうち3から5人は何らかの病気を持って生まれてくると言われている。生まれた時から持っている病気のことを「先天性疾患」と言い、その原因はさまざまである。先天性疾患には、ダウン症候群のような染色体の変化によるもの、単一の遺伝子の変化によるもの、いくつかの因子や環境が影響しているもの（多因子遺伝）、アルコールやタバコ、薬剤などの環境や催奇形因子が影響しているものなどがある。その疾患の原因を知ることにより、今後の治療に役立てることができる。最近では次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子の情報による診断や治療（ゲノム医療）が日本においても急速に普及している。その一環として、日本医療研究開発機構が主導する未診断疾患イニシアチブ（IRUD）があり、未解明の疾患の原因遺伝子が解明され、その診断や治療が進むことが期待されている。

一方で、遺伝学的知識は膨大で複雑であるがゆえに、家族に遺伝学的な情報をわかりやすく提供し、共有する場所が必要となっている。このため、遺伝カウンセリングを通して、家族と疾患についての遺伝学的な情報を共有することにより、より診療をスムーズに行うことが重要となる。又、家族と患者会などをつなげることにより、養育や教育の現場からも家族を支えるサポートの方法を示すことができる。本稿では、先天性疾患におけるゲノム医療の関わりについて、遺伝学の基礎から臨床現場まで含めて言及する。

1. 「遺伝」と「遺伝子」

「遺伝」という言葉は「親の体質が子に伝わること」

を意味する。私たち人では、親から顔かたち、体つきのほか、性格や病気のなりやすさも遺伝する。つまり、「遺伝」は人の体や性格の基本的な部分の形成に重要な役割を持っている。一方「遺伝子」というと、「遺伝を決定する小単位」という意味を持つ。遺伝子はDNAから構成されており、それが連なって染色体という構造を作り細胞の中に入っている。

人の体は60兆個の細胞でできており、その一つ一つの細胞の中に核があり、その中に46本の染色体がある。この染色体は紐解いていくと2メートルくらいの長さになり、その中に2万数千個の遺伝子がある。DNAはdeoxy-nucleotideが多数結合してつくる二重螺旋構造の極めて大きな高分子物質である。その構成単位であるnucleotideは、糖の一種であるdeoxyriboseとリン酸および塩基からなっている。塩基にはadenine(A), Guanine(G), Cytosine(C), Thymine(T)の4種があり、3個の塩基が1組となって1つのアミノ酸を規定している。この塩基配列に遺伝情報がコードされており、遺伝子がタンパク質を作って、これが神経や、筋肉、酵素など、体のありとあらゆるものを作る。このため遺伝子は「体の設計図」と呼ばれる。

子は両親からそれぞれ一本ずつ染色体を引き継ぐが、この親から子への世代が変わる過程で、丸々同じ染色体が引き継がれるわけではなく、少しだけ変化する場所がある。この変化は1世代受け継がれることで、だいたい千塩基に一個変化していると言われ、このことを1塩基多型（Single nucleotide polymorphism：SNP）という。また、ゲノム配列が1Kb以上まとまった単位で変化することを、コピー数バリエーション（Copy Number Variant：CNV）といい、これらの変化によってヒトはゲノムの多様性を獲得している¹⁾。しかし、このような変化の生じた配列上に遺伝子が乗っていた場合、その遺伝子コピー

数には変化が生じる。そして、その遺伝子の変化によってさまざまな病気が発生するのである。

2. 先天性疾患の種類

すべての病気の原因は遺伝的要因と環境からくる要因の両方の影響を受けていると言える（図1）。そして、遺伝的要因が大きく関わっている疾患を単一遺伝子疾患といい、小児期から発症する病気が多いことが特徴と言える。一方で、中毒や感染症などは、その人に遺伝的な背景が少しは関係しているかもしれないが、ほとんど環境の要因であると言われている。事故や怪我などはほぼ環境要因であると言える。

先天性疾患は染色体の変化によるもの、単一の遺伝子の変化によるもの、いくつかの因子や環境が影響しているもの、アルコールやタバコ、薬剤などの環境や催奇形因子が影響しているものなどがあり、新生児の100人中3から5人は何らかの病気をもっていると言われている¹⁾。先天性疾患の原因内訳としては、多因子遺伝が40%と最多であり、以下に染色体異常が25%、単一遺伝子異常が20%、その他コピー数バリエーションや環境因子が続く（図2）。この中にはいずれの検査でも証明できないものも含まれており、遺伝学的検査を行ったからといって必ずしも診断が確定できるわけではない²⁾。IRUDにおいても現在での遺伝学的解析による診断率は36.9%とそれほど高くはないが、徐々に診断はつくようになってきている³⁾。この数字をどう考えるかは患者や家族次第ではあるが、遺伝学的な検査をする際には、前もって家族に必ずしも診断がつくわけではないことを説明しておく必要がある。

3. 染色体異常症

ヒト染色体は1番から22番までの常染色体を2本ずつと女性ならXX、男性ならXYの性染色体を併せて計46本の染色体を持っている。主に番号の小さい染色体の方が大きいとされているが、遺伝子含有量はランダムであり、13, 18, 21番は遺伝子の含有量が少ない¹⁾。出生時の全染色体異常の発生頻度は症状を認めないものも含めると150人に一人程度で決して少なくない。そのうち、染色体の数的異常は260人に一人、常染色体の異数性は700人に一人、性染色体の異数性は500人に一人とされている³⁾。通常、分離異常は25-50回の減数分裂に1回

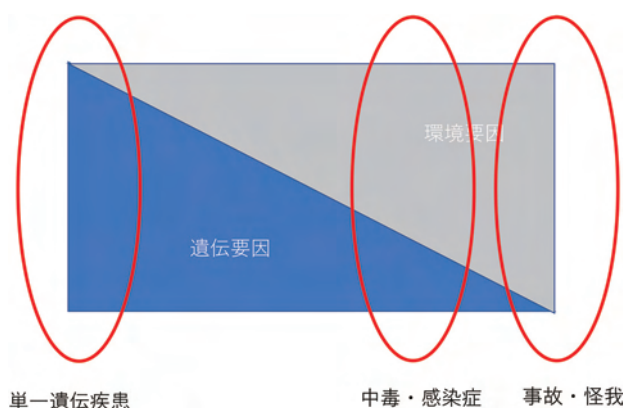


図1：遺伝的要因と環境要因

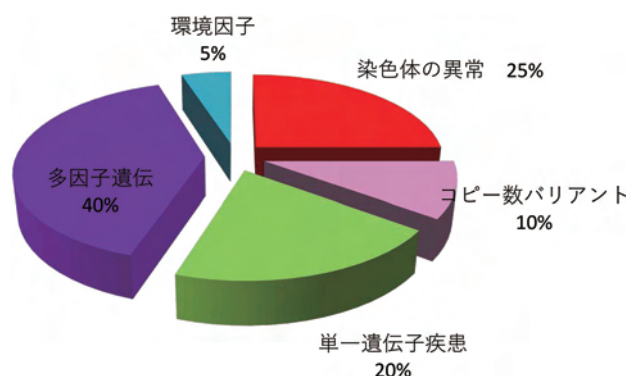


図2：先天性疾患の原因内訳

発生するとされ、母の加齢に伴い頻度が増加し、過剰染色体の多くは母由来である。また、その発生の多くは第1減数分裂由来であるとされている⁴⁾。先に述べたように、13, 18, 21番染色体は遺伝子の含有量が少ないため、トリソミーであっても出生が可能である⁵⁾。このため、染色体の数的異常を持つ出生児の約70%を占める。また、8, 9, 14, 22番染色体もトリソミーモザイクであれば出生が可能である。

一方で、染色体の構造異常を持つ児は370人に一人程度おり、均衡型構造異常や不均衡型構造異常がある。均衡型構造異常の場合は、通常無症状であるが、不妊症の精査の過程や、子に不均衡型構造異常が確認された際に気づかれることが多い。不均衡型構造異常の場合は、成長障害や発達遅滞、形態異常を認めることが多く、これらの症状を認めた際に染色体検査を行うことで確認される。染色体の構造異常の原因としては、内的なDNAの修復の中止や、放射線、化学物質への暴露などにより、2本鎖DNAの切断や修復のエラーが起こることによる。

染色体異常は変化のサイズが大きいものはG分染法やサブテロメアFISH法で確認できるが、微細な構造異常についてはそれらの検査では検出できず、マイクロアレイ染色体検査などが必要となる。

4. 単一遺伝子病

いわゆる「メンデル遺伝病」であり、有名なメンデルの遺伝の法則で説明できる疾患である。メンデルの法則とは 1. 優劣の法則 2. 分離の法則 3. 独立の法則のことであるが、基本的にはこの法則に基づいて遺伝する。人の体には2万数千個の遺伝子があるが、その内の一つの遺伝子の異常で発症する。遺伝様式によりメンデル遺伝病は主に常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、そしてX連鎖性遺伝の三つに分けられている。血友病や多くの代謝性疾患、筋ジストロフィーなどの神経筋疾患がこれに含まれる。

常染色体優勢遺伝病では、上の世代から伝えられる場合と、突然変異による場合があり、突然変異は父親の年齢が高くなると起こりやすいという統計がある。これは父親の精子が遺伝子をコピーして再生されるため、分裂の過程でエラーが起こりやすいためと言われている。常染色体劣性遺伝病では、両親ともに保因者であることが多い。劣性遺伝病は1万から10万人に一人の割合で起こることが多いが、例えばその疾患が4万人に一人の発症率であった場合、保因者は100人に一人の頻度となる。つまり、まれな疾患であっても保因者の頻度は決して低くない。このことより、人は誰でも何らかの病的遺伝子を数個持っていることになり、保因者である自分たちの責任であると考えてしまう両親には重要な情報である。X連鎖性遺伝病の場合には、変異遺伝子のヘミ接合体が生存できるものと、それが致死になるものがある。ヘミ接合体が致死なもの、患者は全てヘテロ接合体の女性となる。X連鎖性遺伝病の場合、病気となる遺伝子を伝えるのは母親となるため、患者の病気の原因を母親の責任とみなされてしまう傾向がある。しかし、その他の疾患同様に、たまたまその病気の原因遺伝子がX染色体上にあっただけであり、母親の責任ではないことを理解してもらう必要がある。

単一遺伝子疾患の遺伝子を特定することにより、その疾患がどの遺伝形式で遺伝するか、予想することができる。また、その疾患の浸透率なども把握できる可能性がある。遺伝子を特定することにより、今後の治療方針や

近親者に対しての再発率の予測に役立ち、患者の家族の負担を減らすことができるかもしれない。また、同じ遺伝子の変異を持つ患者の家族会等と接する機会を持つことで、養育や教育についても家族が相談する機会を持つことができるかもしれない。そして、同じ遺伝子変異を持つ疾患の患者が集まることにより、今後の治療に役立つ研究が進んでいく。このようにさまざまな点において、遺伝学的検査で単一遺伝子疾患の診断をつけることは重要であると言える。

5. 多因子遺伝病

多因子遺伝とは複数の遺伝因子と複数の環境因子が、その発現に関与している遺伝形質と定義され、複合形質や多遺伝子形質とも呼ばれる。形質としては身長や肥満、知能などがこれにあたり、疾患としては糖尿病や癌、高尿酸血症などが一般的である。小児領域での多因子遺伝病としては、自閉症や口唇口蓋裂、先天性心疾患、無脳症、幽門狭窄症、多指症などがあげられる²⁾。体の一箇所に形の異常が起こる単発奇形のほとんどは、多因子遺伝病と考えられている。

多因子遺伝である根拠としては、遺伝的要因が同じはずの一卵性双生児でも表現型が一致しないが、二卵性双生児あるいは同胞（兄弟姉妹）での再発率は一般人より高いことから、何らかの遺伝的要因が発症に関与していると推測される。例えば、口唇裂の一卵性双胎児一致率は38%であるが、二卵性の場合は8%である（表）。これは、遺伝子共有が100%である一卵性双胎児においても一致率が100%になっていないことから、完全に遺伝的要因に起因するものでないことを意味している。しかし、遺伝子共有が50%である二卵性双胎児での発生率が8%であり一卵性双胎の一致率の方が高いことから、何らかの遺伝的関与も考えられる。このことは双胎児に限らず、家族集積性からも説明できる。多因子遺伝病の特徴は、

表：先天奇形の双胎児一致率

先天奇形	一卵性 (%)	二卵性 (%)
口唇裂（口蓋裂合併を含む）	38	8
先天性股関節脱臼	51	5
内反足症	33	3
多指症	43	6
先天心奇形	7	3

単純なメンデル遺伝形式を取らず、家族集積性が見られることである。そして、血縁者の間で疾患感受性遺伝子が共有されていても表現型が一致するとは限らず、たとえ一卵性双生児であっても、表現型の不一致が見られる。また、発症率に性差が見られることもある。

多因子遺伝病の近親再発率を考える時、すでに罹患した近親の数が多いほど、また病気の程度が重いほど、その後の再発率が多いとされる。そして、発症率に性差がある場合、発症率の低い性の患者において、近親での再発率が高い。また、血縁関係が近いほど、同じ疾患に罹患する確率は高くなる。これは、易罹患性と閾値モデルで説明され、つまり再発率が高いということは、より多くの原因となる遺伝的罹患因子を持っているということになる。この考え方は、遺伝カウンセリングにおいて近親者の再発率を説明する上で重要である。

6. 今後の遺伝学的検査

先天性疾患の診断方法として、症状や所見の組み合わせから診断する phenotype-first の方法と、何らかの遺伝情報が原因であるとの仮説のもと、網羅的なゲノム解析から診断する genome-first の方法がある。次世代シーケンズやマイクロアレイ検査がまだ高額な検査であった時代には、臨床や研究では phenotype-first で検査を進めていくことが多かった。しかし技術的な発展により、網羅的な遺伝子診断として染色体マイクロアレイ検査や全ゲノムの1%を占めるエクソン領域を重点的に調べる全エクソーム解析 (Whole exome sequencing: WES) などが比較的高額な検査でなくなってきたため、genome-first で検査を進めていくことも珍しくなくなってきた。未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD: アイラッド) は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) により主導され、日本全国の未診断疾患患者に対して、遺伝子を幅広く調べ、その結果を症状と照らし合わせることで患者の少ない難病や、これまでに知られていない新しい疾患を診断しようとしている⁶⁾。IRUD では、小児・成人それぞれの患者に対して遺伝学的解析結果等を含めた総合的な診断を提供する体制の構築を目指しており、基本的には次世代シーケンサーを用いた WES で、遺伝子の変化が原因と推測されるが、それまでの検査で未診断の状態にある患者の診断を行う。そして、その結果を治療や健康管理、また病態の解明のために用いている。遺伝学

的な検査が発展してきたとはいえ、日本において現段階で保険適応の対象となる遺伝学的検査は限られており、IRUD に依頼する機会が今後も増えると思われる。しかし、北米等では次世代シーケンサーを用いた検査は一般的な検査として運用されており、日本においても希少疾患の研究と治療を行う上で今後の課題となってくるだろう⁷⁾。

7. 小児診療における遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者や家族、又はその可能性のある人に対して、生活設計上の選択を自らの意志で決定できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し、支援する行為であると定義される⁸⁾。遺伝カウンセリングにおいては、クライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝学的情報提供だけではないことに留意すべきであるとされている。

先天性疾患の患者を持つ家族にとって、まずは目の前にある疾患に対する治療について対応していくことが一番の優先事項になる。次にその原因に目を向けた時、遺伝医療の果たす役割は多い。遺伝学的検査を行うにあたって、患者の家族が基礎的な遺伝学的知識を初めから理解していることは非常に少ないため、遺伝カウンセリングでの丁寧な説明が重要となる⁹⁾。遺伝カウンセリングでは、まず初めにゲノムの基本情報や先天異常に関する疫学情報を提供することが多い¹⁰⁾。細胞、染色体、遺伝子の相互関係、大きさ、数のイメージを確認することは、検査の原理、結果、解釈や検出限界に対する家族の理解を深める上で有効である。常に、患者やその家族がどこまで理解しているか、家族にとっての問題点は何なのかを把握することが大切である。医療者は「家族とともに、遺伝的問題を考えている」という「積極的な傾聴」と「共感的な理解」が重要である²⁾。積極的な傾聴とは、相槌を打ったり視線を合わせたりするなど、言語的だけでなく非言語的コミュニケーションを用いて、家族が話を続けられるように援助することである。共感的な理解とは、相手を批判することなく受け止め、感情移入することなくそのまま理解することである。これらをもって家族との信頼関係を築き、遺伝診療部門が信頼で

きる場であると家族に感じてもらうことは、その後の家族の意思決定を効果的に後押しする助力となる。

先天性疾患の遺伝学的検査では、遺伝学的検査を行っても必ずしも診断がつくわけではない。IRUDの診断率が決して高くないことは、検査を行う前に家族に説明しておく必要がある。又、検査結果によっては診断が血縁者にも遺伝的問題をもたらす結果となるかもしれないことも、検査前に家族に伝えておくべきことである。しかし、正確な診断を目指すことにより、先回りした健康管理や、予後の予測、疾患特性を考慮した療育や教育、家族会の紹介、根拠に基づいた次子再発率の推定など、確かな情報を得られる可能性がある²⁾。このように、遺伝学的検査を行う上でのメリット、デメリット等について、前もって遺伝学的検査を行う前に遺伝カウンセリングで伝える意味は大きい。

さらに、遺伝学的検査の結果の解釈では、時に遺伝医療特有の留意点が含まれる。例えば、不均衡型転座を持つ児の片親が不均衡型相互転座保因者であった場合、どちらの親由来かははっきりと伝えないという選択肢もある。これは、検査をする前の遺伝カウンセリングで確認すべき項目である。又、未成年者である児の同胞に対しては、同胞の意志確認ができる年齢に達するまで遺伝学的検査を実地しないのが原則である。この場合、どの段階で検査を行うかの相談について、継続的な遺伝カウンセリングが必要となる。

おわりに

当院でも臨床遺伝診療部がチームとなって遺伝カウンセリング外来や遺伝カンファレンスを行っており、IRUDに検査を依頼する症例も増えている。遺伝学的検査についての患者家族の関心が高く、検査を希望することも多い。次子への影響を気にされて検査することも多いが、未診断の状態から何とか診断をつけて欲しいと考えて検査を希望することがほとんどである。患者やその家族にとって、長らく診断がつかなかった状態から、診断がつくということは、そのこと自体が大きくその後の生活上に影響を与えることもある。また、先天性疾患に

おいては非常にまれな疾患も少なくなく、医学の進歩に伴い新しい知見が得られることも多い。現段階で診断がつかなかったとしても、今後何らかの診断がつく可能性もあり、まだまだこれからの研究に期待できる分野である。一人でも多くの患者さんに、より良い生活を提供できるように、今後も遺伝医療の進歩を理解し、学んでいきたい。

文 献

- 1) Nussbaum, R., McInnes, R. R., Willard, H. F.: Developmental Genetics and Birth Defects. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 7th ed. Saunders, 2007/福嶋義光・監訳：発生遺伝学と先天異常. トンプソン&トンプソン 遺伝医学, メディカルサイエンスインターナショナル, 443-467, 2009
- 2) 吉橋博史：小児科診療における臨床遺伝医療と遺伝カウンセリングの位置づけ. 小児科診療, 7: 1035-1040, 2013
- 3) IRUD 3 年間の実績 : <https://www.amed.go.jp/program/IRUD/>
- 4) Genetic disorders and the fetus. 4th ed., 179-248, 1998
- 5) Gardner RJM. Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling 4th Edition, NY, Oxford University Press 2011
- 6) Nussbaum, R., McInnes, R. R., Willard, H. F.: Introduction to Human Genome. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th ed., 3-20, 2016
- 7) 未診断疾患患者に対する網羅的遺伝子診断プロジェクト : IRUD 未診断疾患イニシアチブ <https://www.irud.jp>
- 8) 福嶋義光：遺伝カウンセリングの基本理念. 遺伝カウンセリングマニュアル 改訂第3版, 2-5, 2016
- 9) 難波栄二：希少難病の遺伝学的診断と小児神経領域の診療について. 脳と発達, 50: 183-188, 2018
- 10) 近藤達郎：先天性疾患の診断を伝える. 小児科診療, 7: 1061-1066, 2013

Genetics and Genomics of Congenital diseases

Aya Goji

Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Virtually any disease is the result of the combined action of genes and environment, but the relative role of the genetic component may be large or small. Among disorders caused wholly or partly by genetic factors, three main types are recognized: chromosome disorder, single-gene defect, multifactorial disease with complex inheritance.

In chromosome disorders, the defect is due to an excess or deficiency of genes located on entire chromosomes or chromosome segments. Single-gene defects are caused by pathogenic mutations in individual genes. The mutation may be present on both chromosomes of a pair or on only one chromosome of a pair. Single-gene defects often cause diseases that follow one of the classic inheritance patterns in families, autosomal recessive, autosomal dominant, or X-linked. Most such defects are rare, but single-gene disorders as a group are responsible for a significant proportion of disease and death. Multifactorial disease with complex inheritance describes the majority of diseases in which there is a genetic contribution, as evidenced by increased risk for disease in identical twins or close relatives of affected individuals, and yet the family history does not fit the inheritance patterns seen typically in single-gene defects. There appears to be no single error in the genetic information in many of these conditions.

Genetic counselors define and address the complex psychosocial issues associated with a genetic disorder in a family and provide psychologically oriented counseling to help individuals adapt and adjust to impact and implications of the disorder in the family. For this reason, genetic counseling may be most effectively accomplished through periodic contact with the family. In this article, I describe how genetics and genomics are applied to medicine today.

Key words : congenital diseases, inheritance, genetic counseling, IRUD, chromosome